

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002831

局部晚期宫颈癌放疗前新辅助化疗的临床研究

郭明芳, 邹冬玲

(重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心、肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030)

【摘要】目的:探讨放疗前行新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)的局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC)患者治疗情况及临床疗效。**方法:**纳入 2013 年 1 月至 2017 年 12 月重庆大学附属肿瘤医院收治的 IB2~IVA 期宫颈鳞癌患者 150 例,均在放疗前行 NACT,评估患者的治疗及骨髓抑制发生情况,分析 1 年和 3 年总生存率(overall survival, OS)、无进展生存率(progression-free survival, PFS)。**结果:**36 例(24%)放疗期间未能同步化疗,而同步化疗的患者中有 48 例(42.11%)未足疗程完成;55 例(36.67%)放疗时程>56 d;71 例(47.33%)发生了Ⅲ级以上骨髓抑制。近期客观缓解率(objective response rate, ORR)为 84.66%,其中完全缓解率(complete response, CR)仅 25.33%。112 例(74.67%)给予不同程度的后续辅助治疗。1 年和 3 年 OS、PFS 分别为 90.0%和 66.7%、66.7%和 46.7%。**结论:**LACC 患者放疗前行 NACT,降低了放疗的耐受性,延长了放疗时程,影响了同步化疗的实施,未延长患者的 OS、PFS,并未改善 LACC 患者的预后。

【关键词】局部晚期宫颈癌;新辅助化疗;同步化疗

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-05-08

Clinical study of neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy for locally advanced cervical cancer

Guo Mingfang, Zou Dongling

(Gynecological Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital; Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic status and clinical curative effects of patients with locally advanced cervical cancer (LACC) who underwent neoadjuvant chemotherapy (NACT) before radiotherapy. **Methods:** Totally 150 cases of LACC (IB2-IVA) admitted to Chongqing University Cancer Hospital from January 2013 to December 2017 were collected in this study. All patients underwent NACT before radiotherapy. The therapeutic status and myelosuppression were evaluated, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of 1 year and 3 years were analyzed. **Results:** The concurrent chemotherapy for 36 cases (24%) were not administered during radiotherapy, and 48 cases (42.11%) did not complete the full course of chemotherapy among patients receiving concurrent chemotherapy. The duration of radiotherapy for 55 cases (36.67%) were more than 56 days. The Grade III or higher myelosuppression were occurred in 71 patients (47.33%). The recent objective response rate (ORR) was 84.66%, but the complete response (CR) was only 25.33%. A total of 112 cases (74.67%) were given various forms of follow-up adjuvant therapy. The OS and PFS of 1 year and 3 years were 90.0% and 66.7%, and 66.7% and 46.7%, respectively. **Conclusion:** The NACT before radiotherapy for LACC patients reduces the tolerance to radiation therapy, prolongs the duration of radiotherapy, affects the implementation of concurrent chemotherapy, and the prognosis of LACC patients is not improved because the OS and PFS are not prolonged.

【Key words】 locally advanced cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy; concurrent chemotherapy

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,严重危害女性健康。根据世界卫生组织统计数据显示,每

作者介绍:郭明芳, Email: 3243700890@qq.com,

研究方向:妇科恶性肿瘤的放射治疗。

通信作者:邹冬玲, Email: 13570049@qq.com。

基金项目:重庆市教委科学技术研究资助项目(编号:KJQN201900106);

重庆市科卫联合医学科研面上资助项目(编号:2021MSXM236)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.2144.068.html>

(2021-05-16)

年约新发宫颈癌 50 万例,其中接近 80%为局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC)^[1]。国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)指出, LACC 广义为 IB2~IVA 期。同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)为美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) I 类推荐的 LACC 标准治疗^[2]。但是, LACC 仍有较高比率的局部肿瘤未控、复

发及转移发生。近年来,出现不少在放疗前行以铂类为基础的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)。患者能否从 NACT 中获益?目前临床上对 LACC 放疗前 NACT 的大样本研究数据还比较少。本研究旨在分析 IB2~IVA 期放疗前进行了 NACT 的宫颈鳞癌患者,研究治疗完成情况及对疗效、预后进行分析,为临床工作提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究选择重庆大学附属肿瘤医院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月收治、经病理确诊、随访资料完整的局部晚期宫颈癌患者 150 例。经病理证实均为鳞状细胞癌,临床分期采用 2009 年 FIGO 标准,为 IB2~IVA 期,所有患者均在放疗前行了新辅助化疗。排除标准:宫颈腺癌、腺鳞癌、神经内分泌癌等;患严重肝肾或血液系统疾病等放化疗禁忌的。患者年龄 24~70 岁,中位年龄 51 岁。相关临床资料详见表 1。

表 1 150 例患者一般临床资料

指标	例数 (n=150)	比例/%
年龄/岁		
≤40	11	7.33
41~59	114	76.00
≥60	25	16.67
FIGO 分期		
I B2	10	6.67
II	79	52.66
III	60	40.00
IV A	1	0.67
初始 SCC		
正常	31	20.67
升高	119	79.33
高危 HPV 感染		
阴性	15	10.00
阳性	135	90.00
放疗方式		
3DCRT	49	32.67
IMRT	97	64.66
TOMO	4	2.67

1.2 治疗方案

1.2.1 NACT 采用铂类为基础的化疗方案,其中仅 2 例为顺铂单药,其余均为联合两药方案;完成 1 疗程 98 例,2 疗程 44 例,3 疗程 6 例,4 疗程 2 例;每周方案 22 例,3 周方案 128 例。

1.2.2 CCRT 采用体外照射(external beam irradiation treatment, EBRT)联合高剂量率腔内后装(high dose rate intracavitary brachytherapy, HDR-ICBT)根治性放疗。EBRT 剂量:1.8~2.0 Gy/F, 45.0~50.4 Gy/23~28 F;肿大淋巴结同步或后程加量 10~16 Gy, 单次剂量 2~2.2 Gy/F; HDR-ICBT: 均为二维腔内治疗,放射源为铱-192,治疗时均为高剂量率。HDR-ICBT 于

EBRT 中后期开始,参考点为 A 点,剂量范围 28~36 Gy/4~6 F, 6~7 Gy/F, 1~2 次/周。HDR-ICBT 当天不行 EBRT。同步化疗采用铂类为基础的方案,7 例采用顺铂(35~40 mg/m²)单药单周方案,115 例采用紫杉醇(60 mg/m²)+顺铂(25~30 mg/m²)两药单周方案或紫杉醇(150 mg/m²)+顺铂(50 mg/m²)两药 3 周方案。

1.3 不良反应评价

根据美国肿瘤放射治疗协作组织(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)/欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)评估放疗急性期不良反应。主要通过血常规评估骨髓抑制发生及程度。评价治疗结束 1 个月的临床疗效及随访结束的疾病控制、生存情况。

1.4 疗效评价

采用世界卫生组织实体瘤评价标准(RECIST1.1 版):完全缓解(complete response, CR)为病灶完全消失≥1 个月;部分缓解(partial response, PR)为病灶缩小 30%≥1 个月;疾病稳定(stable disease, SD)为病灶缩小≤30%或增大≤20%;疾病进展(progressive disease, PD)为 1 或多个病灶增大>20%或出现新病灶。

1.5 随访

采用门诊、住院复查及电话随访方式,复查采用血液学检查、妇科检查、细胞学检测、影像学检查等,2 年内每 3~6 个月 1 次,2 年后每 6~12 个月 1 次。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并绘制 PFS 和 OS 生存曲线。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗完成情况

150 例放疗前行 NACT 的 LACC 患者,36 例(24%)放疗期间未能同步化疗,其中因肝、肾功能异常各 1 例,绝大多数因骨髓抑制而影响同步化疗的实施。114 例同步化疗的患者中有 48 例(42.11%)未足疗程(3 周疗<2 疗程,周疗<4 疗程)完成。55 例(36.67%)放疗时程>56 d。近期疗效:CR 为 38 例(25.33%),PR 为 89 例(59.33%),SD 为 13 例(8.67%),PD 为 10 例(6.67%)。后续辅助治疗 112 例(74.67%),其中辅助化疗 108 例(72%),放疗加量 39 例(26%),辅助化疗同时放疗加量 37 例(24.67%),中心病灶切除 2 例(1.33%)(表 2)。

2.2 放疗中骨髓抑制及治疗失败模式

2.2.1 放疗中骨髓抑制 评估放疗中骨髓抑制的发生情况,71 例患者(47.33%)发生了Ⅲ级以上骨髓抑制(表 3)。

2.2.2 治疗失败模式 150 例患者 2 年内出现局部复发 31 例(20.7%),远处转移 24 例(16.0%),5 例同时存在局部复发和远处转移。

2.3 生存情况

最短随访时间为 10 个月,最长随访时间为 82 个月,中位随访时间为 39 个月。末次随访时间为 2020 年 11 月。1 年和

3年总生存率(overall survival, OS)分别为 90.0%、66.7%, 1 年和 3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)分别为 66.7%、46.7%(图 1)。

表 2 150 例患者治疗情况

项目	例数 (n=150)	比例/%
A点剂量 (EQD ₂)		
≥8	117	78.00
<85	33	22.00
放疗时程 /d		
>56	55	36.67
≤56	95	63.33
EBRT 期间同步化疗		
是	114	76.00
否	36	24.00
疗效评价		
CR	38	25.33
PR	89	59.33
SD	13	8.67
PD	10	6.67
辅助治疗		
化疗	108	72.00
放疗加量	39	26.00
中心病灶切除	2	1.33

表 3 150 例患者骨髓抑制情况

分级	例数 (n=150)	比例/%
0~ I	12	8.00
II	67	44.67
III	60	40.00
IV	11	7.33

2.4 不同 FIGO 分期患者治疗及生存情况

150 例患者中,放疗期间未能同步化疗、未足疗程完成同步化疗及放疗时程>56 d 的在各分期均占有一定比例。1 年和 3 年 OS、PFS 分别见表 4。

3 讨 论

LACC 存在预后较差高危因素,局部病灶控制难度大,易发生远处转移,治疗效果不满意,5 年生存率仅 60%~75%^[3]。1999 年 5 项大规模前瞻性随机对照研究结果一致显示,CCRT 可明显减少 LACC 患者治疗后肿瘤复发与转移,改善患者预后。自此,CCRT 越来越广泛应用于 LACC 患者的治疗,但仍有 20%~30% 的 LACC 患者治疗后会出现肿瘤未控或近期复发,是导致死亡的主要原因^[4]。LACC 患者最佳治疗方案目前仍存在较大争议,在全世界并没有达成一致共识。20 世纪 90 年代,有学者提出 NACT 概念。NACT 的理论基础为:缩小肿瘤体积,减轻肿瘤负荷;减少肿瘤乏氧细胞数量,增加放疗敏感性;消除微转移灶,控制潜在转移风险。但是,妇科肿瘤学界针对宫颈癌放疗前 NACT 的争议一直没有停歇过,一直在探索放疗前 NACT 的临床可行性^[5-6]。

同步化疗可以增加放疗敏感性;同步化疗阻止肿瘤细胞再修复;化疗和放疗作用于不同细胞周期,有互补作用;化疗可减少乏氧细胞。2008 年,一个纳入 13 项随机对照研究的 Meta 分析发现同步放化

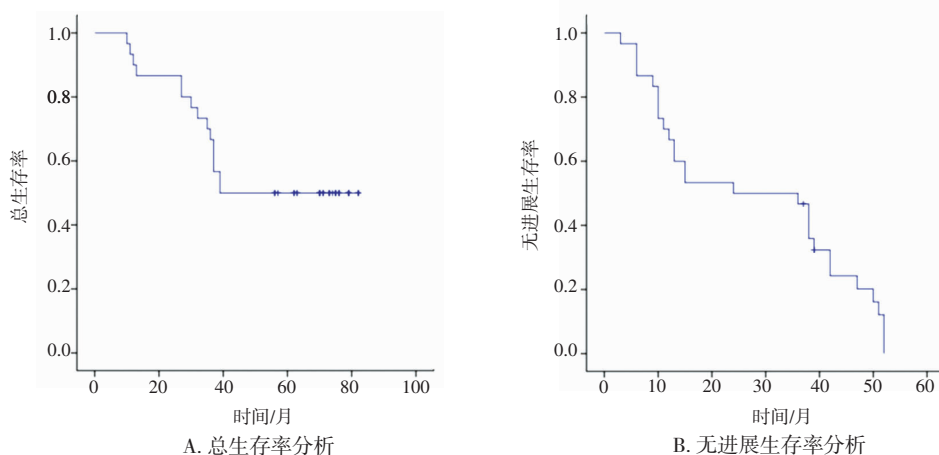


图 1 150 例患者生存分析

表 4 150 例患者不同分期下的治疗完成及生存情况

FIGO	未能同步化疗		未足疗程完成		放疗时程>56 d		OS/%		PFS/%	
分期	例数	比例/%	例数	比例/%	例数	比例/%	1年	3年	1年	3年
I B2	3	30.00	2	28.57	4	40.00	100.0	95.8	82.7	73.8
II	20	25.32	26	44.07	27	34.18	91.7	83.3	75.0	50.0
III	12	20.00	20	41.67	23	38.33	81.3	43.8	56.3	31.3
IV A	1	100.00	0	0.00	1	100.00				

疗相比单纯放疗 5 年 OS 延长 6%,同时也明显降低局部及远处复发风险^[7]。本研究发现,150 例 NACT 后的 LACC 患者中,36 例(24%)在放疗期间未能同步化疗,同步化疗的患者中有 42.11%(48/114)未能保证完成足疗程治疗,各分期均占有一定比例。放疗过程中Ⅲ级以上骨髓抑制的发生率较高,150 例患者中有近一半(47.33%)的发生率。患者近期能达到较好的客观缓解率(objective response rate, ORR),为 84.66%(127/150),但其中 CR 仅占 25.33%。74.67%(112/150)的患者给予不同程度的后续辅助治疗,增加了患者额外的经济负担及身体承受。可见,放疗前 NACT 一定程度上影响了 LACC 患者 CCRT 的实施及疗效。McCormack M 等^[8]的一项Ⅱ期研究报道,采用剂量密集型周疗 NACT+CCRT 后缓解率为 85%,98%的患者可在 50 d 内完成放疗,78%的患者接受至少 4 次顺铂同步化疗,50%能接受 5 次。采用剂量密集型周疗 NACT 方案是否会带来好的临床治疗结局?有待随机对照Ⅲ期临床研究(NCT01566240)对剂量密集型周疗 NACT+CCRT 的研究结果。

放疗时程在 LACC 治疗中因其对局部控制率及生存率有显著影响,要求控制在 8 周内^[9]。本研究 150 例 NACT 后的 LACC 患者中,超过 1/3(36.67%)放疗时程>56 d。由此可见,放疗前给予 NACT 一定程度上降低了放疗的耐受性,延长了放疗时程,对局部控制率及生存率会带来不利的影响。

Hong JH 等^[10]分析宫颈癌根治放疗患者 1 292 例,发现 12.5%(162/1 292)2 年内出现局部复发,16.5%(213/1292)出现远处转移。本研究显示,150 例放疗前 NACT 的患者 2 年内局部复发为 20.7%,远处转移为 16.0%,局部复发率升高 8.2%。本研究中,1 年和 3 年 OS 分别为 90.0%、66.7%,PFS 分别为 66.7%、46.7%,低于 de Azevedo CRAS 等^[6]研究中 NACT+CCRT 的 1 年和 3 年 OS(分别为 93.9%、71.3%)及 PFS(分别为 73.4%、53.9%)。不同 FIGO 分期患者中 1 年及 3 年 OS、PFS 亦未见明显改善。分析原因可能为 NACT 对放疗中同步化疗有较大影响,导致部分同步化疗未能完成或足疗程完成,从而影响患者的生存预后。Symonds RP 等^[11]研究显示,在放疗前加新辅助化疗并未提高肿瘤的 LC、DFS 及 OS。2003 年的一项 Meta 分析显示,21 个随机对照临床试验中有 18 个临床研究结果并不支持放疗前 NACT 能够改善 LACC 患者的生存时间^[12],甚至有 2 篇研究结果提示 NACT 后放疗较单纯放疗缩短生存时间,但提到剂量密集型周疗 NACT 似乎有效。

综上所述,LACC 患者放疗前行 NACT,降低了

放疗的耐受性,延长了放疗时程,影响了 CCRT 的实施及疗效,2 年局部复发率升高,未延长患者的 OS、PFS,NACT 并未改善 LACC 患者预后。本研究不足之处为回顾性单中心分析,可能存在选择偏倚,期待更长期生存的随访及剂量密集型 NACT 研究亚组的随机对照研究结果。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64–84.
- [3] Verma J, Monk BJ, Wolfson AH. New strategies for multimodality therapy in treating locally advanced cervix cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2016, 26(4): 344–348.
- [4] Kokka F, Bryant A, B rockbank E, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(94): CD010260.
- [5] Herod J, Burton A, Buxton J, et al. A randomized, prospective, phase III clinical trial of primary bleomycin, ifosfamide and cis-platin (BIP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in inoperable cancer of the cervix[J]. Ann Oncol, 2000, 11(9): 1175–1181.
- [6] de Azevedo CRAS, Thuler LCS, de Mello MJG, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 146(3): 560–565.
- [7] Vale C, Tierney JF, Stewart LA, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and Meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(3–5): 5802–5812.
- [8] McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 108(12): 2464–2469.
- [9] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GECESTRO GYN working group and the EMBRACE studies[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2018, 9: 48–60.
- [10] Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(1): 249–257.
- [11] Symonds RP, Habeshaw T, Reed NS, et al. The Scottish and Manchester randomised trial of neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer[J]. Eur J Cancer, 2000, 36(8): 994–1001.
- [12] Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and Meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(17): 2470–2486.

(责任编辑:唐秋姗)